

Epigenetica e malattie: meccanismi molecolari, modelli animali e nuove strategie terapeutiche

EPIGENETICS AND GENOMIC IMPRINTING

Responsabile scientifico: PROF. ANDREA RICCIO

Componenti strutturati: ILARIA BAGLIVO, ALFONSO BALDI, FLAVIA CERRATO, BRUNA DE FELICE, ANGELA SPARAGO, PAOLO V. PEDONE.

Assegnisti e dottorandi: BASILIA ACURZIO, ANKIT VERMA, CARLO GIACCARI, LAURA PIGNATA, ROSITA DEL PRETE.

DESCRIZIONE DELLA TEMATICA SCIENTIFICA (obiettivi e linee di ricerca)

L'obiettivo generale del gruppo di ricerca è di definire i meccanismi molecolari dell'imprinting genomico nell'organismo normale ed in patologia. In particolare, sono studiate le caratteristiche genetiche ed epigenetiche dei geni imprinted, le proteine istoniche e non-istoniche ed i modificatori della cromatina che controllano l'imprinting, i difetti genetici ed epigenetici che si riscontrano negli individui affetti da patologie associate all'imprinting e nei relativi modelli animali e cellulari.

PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

Linea 1

Titolo: Basi molecolari dei Disordini della crescita associati all'imprinting genomico.

Responsabile: Andrea Riccio (Professore ordinario)

Altri partecipanti del gruppo: Flavia Cerrato (Associato), Angela Sparago (RTD-B), Laura Pignata (Dottoranda).

Obiettivi: Identificazione di difetti genetici ed epigenetici negli individui affetti da Disordini della crescita associati all'imprinting genomico e correlazione con il fenotipo clinico

Linea 2

Titolo: Meccanismi molecolari del mantenimento dell'imprinting genomico.

Responsabile: Andrea Riccio

Altri partecipanti del gruppo: Flavia Cerrato (Associato), Angela Sparago (RTD-B), Basilia Acurzio (dottoranda), Ankit Verma (Dottorando), Carlo Giaccari (Dottorando), Paolo V. Pedone (Professore ordinario), Ilaria Baglivo (Tecnico Scientifico livello D).

Obiettivi: Identificazione e studio funzionale degli elementi agenti in cis, dei marcatori epigenetici e dei fattori agenti in trans coinvolti nel mantenimento dell'imprinting genomico.

Linea 3

Titolo: Modelli animali dei Disordini della crescita associati all'imprinting genomico.

Responsabile: Flavia Cerrato

Altri partecipanti del gruppo: Andrea Riccio (ordinario), Alfonso Baldi (Associato); Rosita Del Prete (Dottoranda).

Obiettivi: Caratterizzazione di un modello animale con disordine della crescita associato all'imprinting genomico

Linea 4

Titolo: Ruolo delle alterazioni epigenetiche post-trascrizionali nella patogenesi delle malattie genetiche complesse del sistema nervoso.

Responsabile: Bruna De Felice (Ricercatore)

Altri partecipanti al gruppo: Francesco Manfredotto (post-doc)

Obiettivi: Identificazione dei profili di espressione alterati di microRNA in individui affetti da malattie genetiche complesse del sistema nervoso.

Linea 5

Titolo: Studio dei meccanismi molecolari alla base del riconoscimento dei segnali epigenetici da parte dei fattori trascrizionali

Responsabile: Paolo V. Pedone (Prof. Ordinario)

Altri partecipanti al gruppo: Ilaria Baglivo (Tecnico Scientifico livello D).

Obiettivi: La ricerca scientifica svolta nell'ambito di questa linea è volta all'analisi del funzionamento di fattori trascrizionali coinvolti nella regolazione dei geni imprinted con particolare riguardo al riconoscimento dei segnali di metilazione del DNA

PROGETTI

PROGETTI E COLLABORAZIONI NAZIONALI

2017/19 Progetto AIRC IG 18671 – “Pathways and mechanisms for maintenance and loss of genomic imprinting in somatic cells” Principal Investigator: Andrea Riccio.

2016/18 "Molecular genetics and new directions for clinical management of growth disorders associated with genomic imprinting", PRIN 2015. PI: Andrea Riccio

Collaborazione con Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli sui seguenti progetti:

-2015/18 “Molecular bases of the Beckwith-Wiedemann Syndrome and Silver-Russell Syndrome” Telethon Italia, PI: Andrea Riccio.

-2017/20 Progetto H2020 MC-COFUND INCIPIT per reclutamento ESR, Supervisor: Andrea Riccio.

PUBBLICAZIONI

Numero totale delle pubblicazioni nel triennio 2016-2019 relative all'attività del gruppo su riviste scientifiche

Pubblicazioni triennio 2016-2019:

1. Theka I, Sottile F, Cammisa M, Bonnin S, Sanchez-Delgado M, Di Vicino U, Neguembor MV, Arumugam K, Aulicino F, Monk D, Riccio A, Cosma MP. Wnt/ β -catenin signaling pathway safeguards epigenetic stability and homeostasis of mouse embryonic stem cells. *Sci Rep.* 2019 Jan 30;9(1):948. doi: 10.1038/s41598-018-37442-5
2. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER and Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet.* 2019 Apr;20(4):235-248. doi: 10.1038/s41576-018-0092-0.

3. Federica Maria Valente, Angela Sparago, Andrea Freschi, Katherine Hill-Harfe, Saskia M. Maas, Suzanna Frints, Marielle Alders, Laura Pignata, Monica Franzese, Claudia Angelini, Diana Carli, Alessandro Mussa, Andrea Gazzin, Fulvio Gabbarini, Basilia Acurzio, Giovanni Battista Ferrero, Jet Bliëk, Charles A. Williams, Andrea Riccio*, Flavia Cerrato* Transcription alterations of KCNQ1 associated with imprinted methylation defects in the Beckwith-Wiedemann locus. *Genet Med.* 2019 Jan 12. doi: 10.1038/s41436-018-0416-7.
4. Sanli, I., Lalevée, S., Cammisa, M., Perrin, A., Rage, F., Llères, D., Riccio, A., Bertrand, E., Feil, R. (2018) Meg3 Non-coding RNA Expression Controls Imprinting by Preventing Transcriptional Upregulation in cis. *Cell Reports*, 23, 337-348. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.044
5. Sparago A, Cerrato F, Riccio A* (2018) Is ZFP57 binding to H19/IGF2:IG-DMR affected in Silver-Russell syndrome? *Clinical Epigenetics* 2018, 10:23. Doi: 0.1186/s13148-018-0454-7
6. Freschi A, Hur SK, Valente FM, Ideraabdullah FY, Sparago A, Gentile MT, Oneglia A, Di Nucci D, Colucci-D'Amato L, Thorvaldsen JL, Bartolomei MS*, Riccio A*, Cerrato F. (2018) Tissue-specific and mosaic imprinting defects underlie opposite congenital growth disorders in mice *PLoS Genet.* 2018 Feb 22;14(2):e1007243. doi: 10.1371/journal.pgen.1007243.
7. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliëk J, Ferrero GB, Boonen SE, Cole T, Baker R, Bertolotti M, Cocchi G, Coze C, De Pellegrin M, Hussain K, Ibrahim A, Kilby MD, Krajewska-Walasek M, Kratz CP, Ladusans EJ, Lapunzina P, Le Bouc Y, Maas SM, Macdonald F, Öunap K, Peruzzi L, Rossignol S, Russo S, Shipster C, Skórka A, Tatton-Brown K, Tenorio J, Tortora C, Grønskov K, Netchine I, Hennekam RC, Prawitt D, Tümer Z, Eggermann T, Mackay DJG, Riccio A, Maher ER. (2018) Clinical and Molecular Diagnosis, Screening and Management of Beckwith-Wiedemann syndrome: An International Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Apr;14(4):229-249. doi: 10.1038/nrendo.2017.166.
8. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Carli D, Baldassarre G, Peris C, Riccio A and Ferrero GB (2017) Assisted Reproductive Technologies and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics.* 2017 Jun 20. pii: e20164311. doi: 10.1542/peds.2016-4311.
9. De Felice B, Manfellotto F, Fiorentino G, Annunziata A, Biffali E, Pannone R, Federico A. Wide-Ranging Analysis of MicroRNA Profiles in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Using Next-Generation Sequencing. *Front Genet.* 2018 Aug 14;9:310. doi: 10.3389/fgene.2018.00310.
10. De Felice B, Manfellotto F, Garbi C, Santoriello M, Nacca M. miR-34 modulates apoptotic gene expression in Ingenol mebutate treated keloid fibroblasts. *Mol Med Rep.* 2018 May;17(5):7081-7088. doi: 10.3892/mmr.2018.8749. Epub 2018 Mar 15.
11. Damiano S, Sasso A, De Felice B, Di Gregorio I, La Rosa G, Lupoli GA, Belfiore A, Mondola P, Santillo M. Quercetin Increases MUC2 and MUC5AC Gene Expression and Secretion in Intestinal Goblet Cell-Like LS174T via PLC/PKCα/ERK1-2 Pathway. *Front Physiol.* 2018 Apr 6;9:357. doi: 10.3389/fphys.2018.00357.
12. Potenza N, Mosca N, Mondola P, Damiano S, Russo A, De Felice B. Human miR-26a-5p regulates the glutamate transporter SLC1A1 (EAAT3) expression. Relevance in

DISTABIF RESEARCH GROUPS

multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Jan;1864(1):317-323.
doi: 10.1016/j.bbadis.2017.09.024.

LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO:

- LABORATORIO DI GENETICA
- LABORATORIO DI BIOCHIMICA
- LABORATORIO DI GENETICA 2
- LABORATORIO RIA
- STABULARIO

**CATEGORIE ISI WEB DI RIFERIMENTO (DA 1 A 10): GENETICS & HEREDITY;
BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY**

SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI DI RIFERIMENTO: BIO/18, BIO/10

**ALTRE PAROLE CHIAVE DI RIFERIMENTO NON CONTENUTE NELLE
CATEGORIZZAZIONI DI CUI SOPRA: EPIGENETICA, IMPRINTING GENOMICO,
METILAZIONE DEL DNA, PROTEINE ZINC FINGERS, MICRO-RNA**